



## ИЗВЈЕШТАЈ

### за оцјену урађене докторске дисертације / докторског умјетничког рада<sup>1</sup>

#### 1. ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

Орган који је именовао комисију: Научно-наставно веће Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци

Датум именовања комисије: 12.12.2025.

Број одлуке: 18/3.878/25

Чланови комисије:

- |    |                                               |                     |
|----|-----------------------------------------------|---------------------|
| 1. | Симатовић Милан                               | Редовни професор    |
|    | Презиме и име                                 | Звање               |
|    | хирургија                                     |                     |
|    | Научно поље и ужа научна/умјетничка област    |                     |
|    | Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци | председник          |
|    | Установа у којој је запослен/а                | Функција у комисији |
| 2. | Грубор Никица                                 | Ванредни професор   |
|    | Презиме и име                                 | Звање               |
|    | хирургија                                     |                     |
|    | Научно поље и ужа научна/умјетничка област    |                     |
|    | Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци | члан                |
|    | Установа у којој је запослен/а                | Функција у комисији |
| 3. | Скробић Огњан                                 | доцент              |
|    | Презиме и име                                 | Звање               |
|    | хирургија                                     |                     |
|    | Научно поље и ужа научна/умјетничка област    |                     |
|    | Медицински факултет Универзитета у Београду   | члан                |
|    | Установа у којој је запослен/а                | Функција у комисији |
| 4. | Јаковљевић Владимир                           | Редовни професор    |
|    | Презиме и име                                 | Звање               |
|    | Физиологија                                   |                     |
|    | Научно поље и ужа научна/умјетничка област    |                     |
|    | Факултет медицинских наука Крагујевац         | члан                |
|    | Установа у којој је запослен/а                | Функција у комисији |
|    | Шкрбић Ранко                                  | Редовни професор    |

<sup>1</sup> У даљем тексту „дисертација / умјетнички рад”.

|    |                                                       |  |                     |  |
|----|-------------------------------------------------------|--|---------------------|--|
| 5. |                                                       |  |                     |  |
|    | Презиме и име                                         |  | Звање               |  |
|    | Фармакологија, токсикологија и клиничка фармакологија |  |                     |  |
|    | Научно поље и ужа научна/умјетничка област            |  |                     |  |
|    | Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци         |  | члан                |  |
|    | Установа у којој је запослен/а                        |  | Функција у комисији |  |

|                                                                               |      |                                      |      |                                 |      |
|-------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------|------|---------------------------------|------|
| <b>2. ПОДАЦИ О СТУДЕНТУ</b>                                                   |      |                                      |      |                                 |      |
| Име, име једног родитеља, презиме: Зоран, Милан, Матковић                     |      |                                      |      |                                 |      |
| Датум рођења: 24.9.1975.                                                      |      |                                      |      |                                 |      |
| Мјесто и држава рођења: Смедерево, Србија                                     |      |                                      |      |                                 |      |
| <b>2.1. Студије првог циклуса или основне студије или интегрисане студије</b> |      |                                      |      |                                 |      |
| Година уписа:                                                                 | 1994 | Година завршетка:                    | 2000 | Просјечна оцјена током студија: | 9.03 |
| Универзитет: у Београду                                                       |      |                                      |      |                                 |      |
| Факултет/Академија: Медицински факултет                                       |      |                                      |      |                                 |      |
| Студијски програм: медицина, општи смер                                       |      |                                      |      |                                 |      |
| Стечено звање: доктор медицине                                                |      |                                      |      |                                 |      |
| <b>2.2. Студије другог циклуса или мастер студије</b>                         |      |                                      |      |                                 |      |
| Година уписа:                                                                 |      | Година завршетка:                    |      | Просјечна оцјена током студија: |      |
| Универзитет:                                                                  |      |                                      |      |                                 |      |
| Факултет/Академија:                                                           |      |                                      |      |                                 |      |
| Студијски програм:                                                            |      |                                      |      |                                 |      |
| Назив завршног рада другог циклуса или мастер тезе, датум одбране:            |      |                                      |      |                                 |      |
|                                                                               |      |                                      |      |                                 |      |
| Ужа научна/умјетничка област завршног рада другог циклуса или мастер тезе:    |      |                                      |      |                                 |      |
|                                                                               |      |                                      |      |                                 |      |
| Стечено звање:                                                                |      |                                      |      |                                 |      |
| <b>2.3. Студије трећег циклуса</b>                                            |      |                                      |      |                                 |      |
| Година уписа:                                                                 | 2020 | Број ECTS бодова остварених до сада: | 180  | Просјечна оцјена током студија: | 8.58 |
| Факултет/Академија: Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци             |      |                                      |      |                                 |      |

## 2.4. Приказ научних и стручних односно умјетничких радова студента<sup>2</sup>

Навести појединачне радове, са навођењем DOI бројева, односно концерте / снимљена дјела. Додати потребан број редова. Користити исти стил за навођење свих референци у 2.4.

| Р. б. | Основни подаци о научном раду                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Цитатна база                   |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| 1.    | <b>Matković Z</b> , Gajić Bojić M, Maličević U, Krivokuća A, Mandić-Kovačević N, Uletilović S, Amidžić L, Jovičić S, Barudžija M, Stojiljković MP, Gajanin R, Bolevich S, Škrbić R. Levosimendan Pretreatment Attenuates Mesenteric Artery Ischemia/Reperfusion Injury and Multi-Organ Damage in Rats. <i>Int J Mol Sci</i> . 2025 Sep 18;26(18):9131. doi: 10.3390/ijms26189131. PMID: 41009694; PMCID: PMC12470194. | Web of Science Core Collection |
| 2.    | <b>Matković Z</b> , Maličević U, Gajić Bojić M, Krivokuća A, Đukanović Đ, Đekić Matković N, et al. Clinical aspects of acute mesenteric ischaemia. <i>Scr Med</i> . 2024 Sep-Oct;55(5):617-29. doi:10.5937/scriptamed55-50514                                                                                                                                                                                         | SCOPUS                         |
| 3.    | <b>Matkovic Z</b> , Aleksic Z. Medical, Surgical and Experimental Approaches to Acute Mesenteric Ischemia and Reperfusion. <i>Mater Sociomed</i> . 2024;36(1):77-81. doi: 10.5455/msm.2024.36.77-81. PMID: 38590590; PMCID: PMC10999141                                                                                                                                                                               | SCOPUS                         |
| 4.    | <b>Matković Z</b> , Đekić Matković N. Ogilvie syndrome in a COVID 19 patient with pneumonia, absolute tachyarrhythmia and heart failure: a case report. <i>Scr Med</i> 2021 jun;52(2):160-4. doi:10.5937/scriptamed52-31646                                                                                                                                                                                           | SCOPUS                         |
| 5.    | <b>Matkovic Z</b> , Zildzic M. Colonoscopic Evaluation of Lower Gastrointestinal Bleeding (LGIB): Practical Approach. <i>Med Arch</i> . 2021 Aug;75(4):274-279. doi: 10.5455/medarh.2021.75.274-279. PMID: 34759447; PMCID: PMC8563031                                                                                                                                                                                | SCOPUS                         |
| 6.    | <b>Matkovic Z</b> . Emergency surgery in regional hospital before and during Covid 19 pandemic. <i>South-East European Endo-Surgery</i> . 2022;1:39-44. doi.org/10.55791/2831-0098.1.1.106.                                                                                                                                                                                                                           |                                |
| 7.    | <b>Matković Z</b> , Đekić Matković N, Mišić J, Miličević M. Laparoscopic appendectomy in obese patients - experience from small, general hospital. <i>South-East European Endo-Surgery Journal</i> , 2024; 2(1), 138-142. <a href="https://doi.org/10.55791/drby7529">https://doi.org/10.55791/drby7529</a>                                                                                                           |                                |
| 8.    | Zildzic M, Salihefendic N, Panzalovic D, <b>Matkovic Z</b> , Misic J. The large gastric trichobezoar associated with ulcers and antral polypsis: case report. <i>Med Arch</i> . 2013;67(3):212-4. doi: 10.5455/medarh.2013.67.212-214. PMID: 23848047                                                                                                                                                                 | scopus                         |

<sup>2</sup> У складу са чланом 34 [Правила студирања на трећем циклусу студија, септембра 2022. године.](#)

|                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                         |                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 9.                                                                                                       | Baco S, Mitric M, Misić J, <b>Matkovic Z.</b> General Surgeon's Challenge: Primary Reconstruction of High-Velocity Facial Trauma: case report. South-East Europe Endo-Surgery Journal, 2024 march; 2(2):176-181. doi:10.55791/9dbz9r83. |                                                         |
| Припадност рада ужој научној/умјетничкој области којој припада предмет истраживања докторске дисертације |                                                                                                                                                                                                                                         | <input type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> НЕ |

### 3. УВОДНИ ДИО ОЦЕНЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ / УМЈЕТНИЧКОГ РАДА

**Наслов дисертације:** Ефекти левосимендана у акутној исхемији мезентеријума код пацова

**Научно поље:** медицинске и здравствене науке

**Уже научно поље:** хирургија и патолошка физиологија.

**Датум прихватања теме:** 15.6.2023. Научно-наставно веће Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци, број одлуке 18/3.457/23.

**Датум прихватања извештаја комисије о подобности студента, теме и испуњености услова за менторство:** Научно-наставно веће Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци, број одлуке 18/3.646/23 од 12.9.2023. Сенат Универзитета у Бањој Луци, број одлуке: 02/04-3.2036-90/23 од 21.9.2023.

**Садржај дисертације:** Докторска дисертација је написана на 97 страница и садржи 8 поглавља: 1. Увод, 2. Циљеви истраживања, 3. Хипотезе, 4. Методологија, 5. Резултати, 6. Дискусија, 7. Закључци, 8. Литература; Садржи 22 слике, (7 у уводу, 2 у методологији и 13 у резултатима). Слике у резултатима садрже микрофотографије и графиконе. Дисертација садржи 316 референци.

1. Наслов дисертације / умјетничког рада.
2. Научно поље и ужа научна/умјетничка област.
3. Датум прихватања теме дисертације / умјетничког рада и бројеви одлука одговарајућих органа чланица и Универзитета.
4. Датум прихватања извештаја комисије за оцјену подобности студента, теме и ментора за израду дисертације / умјетничког рада и бројеви одлука одговарајућих органа чланица и Универзитета.
5. Садржај дисертације / умјетничког рада уз навођење броја страна.
6. Истаћи основне податке о дисертацији / умјетничком раду: обавезно укључујући обим, број и називе поглавља, број табела, слика, шема, графикона и број литературних навода.

### 4. УВОД И ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ

Акутна мезентерична исхемија (АМИ) је критична, хируршка хитна ситуација и дефинише се као изненадна неадекватност артеријског снабдевања или венске дренаже црева што доводи до исхемије и оштећења црева са или без некрозе [1,2]. АМИ чини 1 до 2% свих гастроинтестиналних обољења. Од 1 000 примљених један ће имати ову болест, али има студија које указују да се тај број креће и до 10. Сматра се да 1 од 100 пацијената са клиничком акутног абдомена има АМИ [3]. АМИ је дакле, критични и нагли прекид или редукација крвотока у мезентеријуму са последичним функционалним и структуралним лезијама у нивоу црева и на удаљеним органима [2]. Ово комплексно обољење најчешће погађа старију популацију са одмаклом атеросклерозом, са атријалном фибрилацијом,

срчаном декомпензацијом и другим коморбидитетима. Код старијих од 80 година АМИ је најчешћи узрок акутног абдомена, чешћи него акутни апендицитис [4,5]. Ова болест је у целини редак узрок акутног абдомена, али је потенцијално фатална васкуларна ситуација са високим укупним морталитетом. АМИ се последњих година чешће препознаје са развојем дијагностичких процедура. Стопа преживљавања се није значајно побољшала у протеклих 70 година, а главни разлог су сталне потешкоће у препознавању стања пре развоја иреверзибилних промена зида црева, односно инфаркта црева [ 6].

Клиничка слика је у већини случајева неспецифична и одликује се нескладом између јаког бола у трбуху и минималних клиничких налаза. Физикални преглед не прави поуздану разлику између исхемијског и инфарктног црева. Компликације као што су илеус, перитонитис, панкреатитис и гастроинтестинално крварење могу да прикрију знакове и симптоме АМИ. Фактори ризика за АМИ и клинички ток разликују се у зависности од основног патолошког стања[6-9]. Како исхемија брзо напредује до иреверзибилне некрозе у року од неколико сати, настају тешки метаболички пормећаји што доводи до низа догађаја који кулминирају развојем синдрома мултиорганске дисфункције (*Multiple Organ Dysfunction Syndrome*, МОДС) и смртним исходом. Правовремена употреба дијагностичких и терапијских метода за брзо обнављање крвотока је кључ за смањење високе стопе смртности повезане са АМИ [2,6,7-9].

Бројни патофизиолошки механизми могу да доведу до АМИ, најчешћи су: аритмије, одмакла атеросклероза, стања хиперкоагулабилности, неопластични процеси и карциноматоза, нодозни панартеритис, системски лупус, хемолитичко-уремијски синдром. Оклузивна АМИ је последица артеријске или венске тромбозе или емболије. Неоклузивна АМИ(НОМИ) настаје због акутне инсуфицијенције циркулације, обично код критично оболелих пацијената у јединицама интензивног лечења.[10-12]. Овај облик се може јавити у стањима критичне болести-шока, и тада је НОМИ последица употребе вазоактивних лекова и развоја спланхничке вазоконстрикције услед централизације крвотока(дејство бета адренергичких лекова) [13]. Сваки од ових процеса(оклузивних и неоклузивних) узрокује синдром системског инфламаторног одговора (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*, СИРС) или мезентеричну исхемијску некрозу, што доводи до озбиљног метаболичког поремећаја и МОДС-а [14].

## **Инциденца АМИ**

АМИ је ретко обољење али је инциденца слабо документована. Неколико студија се бавило појавом АМИ међу општом популацијом или међу пацијентима који се налазе у болници, па су се недавне смернице зато ослањале на процењене нивое [15]. Није доступна систематска анализа инциденце АМИ. Најтачнији извештај о пропорцији различитих облика АМИ долази из популације са 87% стопе аутопсије проучаване између 1970. и 1982 године. Инциденца у овим истраживањима износи 6.2/100 000 [16]. Новије студије показују нешто већу инциденцу. Највећи број случајева је био у студији Крафорда и сарадника из 2016 године, где је учесталост износила 10/100 000. Кад се посматрао број хоспитализованих пацијената учесталост је износила 1/1000 [17]. Квантитативна синтеза инциденце различитих облика АМИ у студији из Финске у периоду 2009-2013 године, показала је да инциденца износи 8,6 случајева оклузивног артеријског облика (ЕАМИ, ТАМИ), 2 случаја НОМИ и 1,8 и 0,5 случајева МВТ на 100 000 становника. Аутори су нашли да је оклузивни облик чинио 2/3 свих случајева [16,18]. Пораст инциденце може да се припише дужем животном веку становништва. Студије показују да се појава АМИ повећава са годинама пацијената. У шведској популацији оклузивни артеријски облик АМИ драматично се повећава у старости и код мушкараца и код жена, достижући 85.8 на 100 000 особа у добу од 80 до 84 године [19].

## **Морталитет АМИ**

Док су се исходи других васкуларних катастрофа, као што су акутни коронарни синдром и мождани удар значајно побољшали током протеклих неколико деценија, морталитет након АМИ остаје висок иако је уочено извесно смањење. Обједињени болнички морталитет од 73% израчунат је на основу 47 студија објављених од 1967. до 2002 [20]. Адаба и сарадници су дошли до резултата од 63% анализом 52 студије које су објављене од 1956. до 2012 [21]. Морталитет је и већи јер се ретко раде обдукције умрлих у старијем животном добу у већем делу света. Монита у својој студији из 2023 године наводи да се морталитет и даље креће између 60 и 80% [22]. Неки аутори наводе мањи морталитет од око 55%, али се радило о мањим узорцима и истраживање је обухватило хоспитализоване пацијенте [23]. Мале разлике у морталитету у општој популацији и међу хоспитализованим пацијентима говоре да се и даље касни са дијагностиком и третманом што су истакли Тран и сарадници у својој студији [24]. Подаци из протекле деценије показују да је одређено побољшање могло доћи као резултат мултидисциплинарног приступа и развоја у многим медицинским областима, на пример боља дијагностика, ендоваскуларне процедуре, лечење синдрома кратког црева, кућна парентерална исхрана као и развоја центара за интестинални удар [25-27].

Облици АМИ: АМИ се може поделити на оклузивни и неоклузивни облик. Оклузивни облик обухвата: емболизацију горње мезентеричне артерије (ЕАМИ) у 40-50% случајева, тромбозу горње мезентеричне артерије (ТАМИ) у 25-30% случајева и мезентеријалну венску тромбозу (МВТ) у 10-18% (код малигнитета, некротизирајућег панкреатитиса, дефицита протеина Ц и С. НОМИ чини до 20% свих случајева АМИ и среће се код критично оболелих [28]. Развој интестиналне исхемије услед артеријске опструктивне лезије зависи од локације опструкције, развоја колатералних крвних судова и степене опструкције.

### **Патофизиологија АМИ**

Процес развоја АМИ је изузетно сложен. Са патофизиолошког гледишта, почетне исхемијске лезије црева обично су праћене ослобађањем медијатора као што су цитокини, адхезиони молекули, фактор активације тромбоцита и фактор некрозе тумора, што ће довести до упалног одговора и оштетити зид црева. Додатно оштећење црева настаје са ослобађањем реактивних кисеоничних врста (*Reactive Oxygen Species*, РОС) и реактивних азотних врста, (*Reactive Nitrogen Species*, РНС) [29,30]. Као последица прекида крвотока током неколико сати долази до трансмуралне некрозе, мукозна баријера се оштећује и црево губи отпорност на инвазију бактерија што доводи до бактеријемije и сепсе [31].

Три најважније компоненте патофизиолошког процеса током АМИ су оксидативни стрес, инфламација и апоптоза. Каскада процеса поједностављено се креће овако:

- Хиперпродукција РОС-а,
- Оштећење биомолекула,
- Митохондријална дисфункција,
- Регрутовање имунских ћелија,
- Оштећење антиоксидативних одбрамбених система,
- Активација инфламаторних и апоптотских путева.

### **Дијагноза АМИ**

Рана дијагноза се тешко поставља. Мултидетекторска ЦТ ангиографија (МДЦТА) има високу специфичност и осетљивост и треба да буде прва линија снимања код сумње на АМИ [32,33]. Због нејасне клиничке слике и неспецифичних лабораторијских налаза, недовољна клиничка сумња може да доведе до губитка драгоценог времена. Једноставан неинвазивни биохемијски тест био би идеалан за повећање клиничке сумње на АМИ и побољшао би одабир пацијената за радиографску евалуацију. Експерименталне студије показују да цитрулин, глутатион С трансфераза и протеин који везује интестиналне масне киселине могу да послуже као рани маркери за АМИ [34].

## Терапија АМИ

У терапији АМИ неопходан је мултидисциплинарни приступ, а тим треба да чини хирург, васкуларни хирург, интензивиста, интервентни радиолог и кардиолог. Почетна терапија обухвата издашну интравенску надокнаду течности (1-2 мл рингер лактата/кг телесне тежине/сат), сатна диуреза не сме да буде испод 50 мл, декомпресију назогастричном сондом треба одмах применити и, ако је могуће директне антикоагулансе и инхибиторе К витамина. Важно је избегавање вазоконстрикторних средстава која могу да погоршају ситуацију у васкуларном кориту. Антибиотици широког спектра треба давати рано, интравенски, сходно водичима за третман АМИ [28]. Код већине пацијената обично је неопходна хитна хируршка емболектомија или бајпас, са ресекцијом некротичног дела црева. Реваскуларизација треба да претходи ресекцији јер обнављање крвотока у горњој мезентеричној артерији може довести до значајних промена у сегментима црева који су у почетку изгледали иреверзибилно исхемијски. Главни принцип лечења је обнова дотока крви и ресекција некротичног сегмента [35].

Хирургија као модалитет лечења оклузивног облика АМИ и циља: (1) уклањање тромба или емболуса, (2) лечење основне стенозе ангиопластиком или бајпасом, и (3) ресекција некротичног црева са креирањем илеостоме или колостоме, без извођења анастомозе, према принципима хирургије контроле оштећења [36,37]. Терапијски модалитети за сада нису обећавајући. Висока стопа морталитета перзистира и даље, а болест има рапидни, прогресивни ток који за 8-12 сати доводи до СИРС-а и МОДС-а. [7].

Последњих година су развијени бројни експериментални модели у којима се покушава рани фармаколошки третман на експерименталним животињама како би се поправио исход лечења. Примењено је пуно супстанци, најчешће антиоксиданси, са обећавајућим резултатима, али још увек нема клиничке примене [38]. Један од примењених лекова, левосимендан, инотроп и вазодилататор, има вишеструке молекуларне циљеве и испољава своје фармаколошке учинке на само повећањем контрактилности миокарда, већ и јачањем функције респираторних мишића, заштитом црева, јетре и бубрега, а користан је и за пацијенте са тешком сепсом.

Левосимендан припада групи сензибилизатора калцијума и има позитиван инотропни учинак повећавајући осетљивост срчаних миофиламената на јоне калцијума. Сензибилизатори калцијума су лекови који при истој концентрацији калцијума доводе до већег развоја силе у појединачним мишићним попречним влакнима без повећања потрошње енергије мишићне ћелије [39]. Левосимендан је описан као калцијумски сензибилизатор дизајниран и тестиран да делује кроз везивање зависно од јона калцијума за срчани тропонин Ц [40]. За левосимендан је у току развојног програма утврђено да посредује у отварању АТФ-

зависних калијумових канала((Катп канала) у ћелијама глатких мишића у различитим васкуларним одељцима [41]. Овим механизмом деловања левосимендан изазива повећање перфузије у кључним органима и системску вазодилатацију када се користи у дозама унутар признатог терапијског распона, што значи да се лек може користити као инодилатор а не само као инотроп. Суштински аспект фармакологије и клиничког профила левосимендана је да су његово побољшање перфузије и системски вазодилатацијски ефекти посредовани различитим механизмима. Левосимендан који делује на КАТП канале има различит регионални ефекат у односу на системски ефекат у поређењу са лековима као што су инхибитори фосфодиестеразе (милринон) [42]. Посебан нагласак мора се ставити на откриће да левосимендан такође отвара Катп канале на унутрашњој страни митохондрија чиме делује антиисхемијски[43,44]. Овај ефекат је повезан са кардиопротекцијом, смањењем величине инфаркта и ублажавањем исхемијско-реперфузијских повреда у студијама на анималним моделима [45,46]. У моделу лигације и пункције цекума пацова, аутори су применом левосимендана постигли смањење РОС-а, интерлеукина 1 бета, индуцибилне азот синтетазе и цепане каспазе 3, смањење лезије удаљених органа, највише јетре и бубрега [47]. Левосимендан има, дакле, поред инодилаторног дејства и антиоксидативно, антиинфламаторно и антиапоптоичко дејство, (плејотропни ефекти). Ови ефекти који произилазе из сензибилизације на јоне калцијума и вазодилатације су заједнички са дугоделујућим метаболитом левосимендана ОР-1896 који се формира у цревима путем редукцијско-ацетилационог пута. Слободне концентрације лека и метаболита у плазми су сличне али клинички значајне концентрације фармаколошки активног ОР-1896 могу се детектовати у плазми данима након инфузије левосимендана(70-80 сати) и делују након примене матичног лека[48]. Левосимендан узрокује вазодилатацију својим деловањем на Катп канале у високим концентрацијама у плазми. Осим у миокарду, левосимендан изазива вазодилатацију и у другим органима укључујући плућа, мезентеријум и црева, јетру и бубреге[49,50]. Као резултат тога перфузија органа се побољшава упркос благом паду крвног притиска. Левосимендан се из ових разлога често користи у испитивањима исхемијско-реперфузијске лезије на различитим органима.

### **Литература:**

1. Patel A, Kaleya RN, Sammartano RJ. Pathophysiology of mesenteric ischemia. Surg Clin North Am. 1992; 72: 31-41.
2. Acosta S. Mesenteric ischemia. Curr Opin Crit Care. 2015; 21: 171-8.
3. Kase K, Reintam Blaser A, Tamme K, Mandul M, Forbes A, Talving P, Murruste M. Epidemiology of Acute Mesenteric Ischemia.a Population-Based Investigation. World J Surg 2023 Jan; 47(1):173-181.
4. Clair DG, Beach JM. Mesenteric ischemia. N Engl J Med. 2016; 374: 959-68.

5. Acosta S, Bjorck M. Acute thromboembolic occlusion of the superior mesenteric artery: a prospective study in a well-defined population. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003; 26: 179-83.
6. Duran M, Pohl E, Grabitz K, Schelzig H, Sagban TA, Simon F. Importance of emergency open surgery in the treatment of acute mesenteric ischemia. *World J Emerg Surg.* 2015; 26(10): 45.
7. Kühn F, Schiergens TS, Klar E. Acute Mesenteric Ischemia. *Visc Med.* 2020 Aug;36(4):256-262. doi: 10.1159/000508739.
8. Acosta-Mérida MA, Marchena-Gómez J, Saavedra-Santana P, Silvestre-Rodríguez J, Artiles-Armas M, Callejón-Cara MM. Surgical outcomes of acute mesenteric ischemia: has anything changed over the years? *World J Surg.* 2020; 44(1): 100-7.
9. Horton KM, Fishman EK. Multidetector CT angiography in the diagnosis of mesenteric ischemia. *Radiol Clin North Am.* 2007; 45: 275-88.
10. Chang RW, Chang JB, Longo WE. Update in the management of mesenteric ischemia. *World J Gastroenterol.* 2006; 12: 3243-7.
11. Beaulieu RJ, Arnaoutakis KD, Abularrage CJ, Efron DT, Schneider E, Black JH. Comparison of open and endovascular treatment of acute mesenteric ischemia. *J Vasc Surg.* 2014; 59: 159-64.
12. Naazar AA, Omair A, Chu SH, Keane KG, Weber DG. A Shifting Trend Towards Endovascular Intervention in the Treatment of Acute Mesenteric Ischemia. *Cureus.* 2021 Oct 6;13(10):e18544. doi: 10.7759/cureus.18544.
13. Bagnacci G, Guerrini S, Gentili F, Sordi A, Mazzei FG, Pozzessere C, Guazzi G, Mura G, Savelli V, D'Amico S, Calomino N, Volterrani L, Mazzei MA. Non-occlusive mesenteric ischemia (NOMI) and prognostic signs at CT: reperfusion or not reperfusion that is the question! *Abdom Radiol (NY).* 2022 May;47(5):1603-1613. doi: 10.1007/s00261-021-03317-z.
14. Al-Diery H, Phillips A, Evennett N, Pandanaboyana S, Gilham M, Windsor JA. The Pathogenesis of Nonocclusive Mesenteric Ischemia: Implications for Research and Clinical Practice. *J Intensive Care Med.* 2019 Oct;34(10):771-781. doi: 10.1177/0885066618788827.
15. Ceresoli M, Coccolini F, Biffl WL, Sartelli M, Ansaloni L, Moore EE, Di Saverio S, Kluger Y, Catena F. WSES guideline updates. *World J Emerg Surg.* 2020; 15(1): 39. <https://doi.org/10.1186/s13017-020-00318-z>.
16. Acosta S. Epidemiology of mesenteric vascular disease: clinical implications. *Semin Vasc Surg* 2010; 23: 4-8.
17. Crawford RS, Harris DG, Klyushnenkova EN, et al. A statewide analysis of incidence and outcomes of acute mesenteric ischemia in Maryland from 2009 to 2013. *Front Surg* 2016; 3: 22
18. Tamme K, Reintam Blaser A, Laisaar KT, Mändul M, Kals J, Forbes A, Kiss O, Acosta S, Bjørck M, Starkopf J. Incidence and outcomes of acute mesenteric ischaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2022 Oct 25;12(10):e062846. doi: 10.1136/bmjopen-2022-062846.
19. Kärkkäinen JM, Lehtimäki TT, Manninen H, et al. Acute mesenteric ischemia is a more common than expected cause of acute abdomen in the elderly. *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 1407-14.
20. Schoots IG, Koffeman GI, Legemate DA, Levi M, van Gulik TM. Systematic review of survival after acute mesenteric ischaemia according to disease aetiology. *Br J Surg.* 2004 Jan;91(1):17-27. doi: 10.1002/bjs.4459.
21. Adaba F, Askari A, Dastur J, Patel A, Gabe SM, Vaizey CJ, Faiz O, Nightingale JM, Warusavitarne J. Mortality after acute primary mesenteric infarction: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Colorectal Dis.* 2015 Jul;17(7):566-77. doi: 10.1111/codi.12938.
22. Monita MM, Gonzales I. Acute Mesenteric Ischemia. 2022 Jun 27; In: StatPearls (internet) treasure island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID:28613722
23. Magnus L, Lejay A, Philouze G, Chakfé N, Collange O, Thaveau F, Georg Y. Mortality and Delays of Management of Acute Mesenteric Ischemia: The Need of a Dedicated Program. *Ann Vasc Surg.* 2023 Apr;91:28-35. doi: 10.1016/j.avsg.2022.12.070.
24. Tran LM, Andraska E, Haga L, Sridharan N, Chaer RA, Eslami MH. Delaying in-hospital revascularization increases the risk of postoperative mortality and short bowel syndrome in acute mesenteric ischemia. *J Vasc Surg.* 2022; 75(4): 1323-33. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2021.09.033>.

25. Corcos O, Castier Y, Sibert A, et al. Effects of a multimodal treatment strategy for acute mesenteric ischemia on survival and intestinal failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 158-65.
26. Acosta S, Ögren M, Sternby NH, et al. Incidence of acute thromboembolic occlusion of the superior mesenteric artery-a population-based study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 27: 145-50.
27. Garzelli L, Ben Abdallah I, Nuzzo A, Zappa M, Corcos O, Dioguardi Burgio M, Cazals-Hatem D, Rautou PE, Vilgrain V, Calame P, Ronot M. Insights into acute mesenteric ischaemia: an up-to-date, evidence-based review from a mesenteric stroke centre unit. *Br J Radiol*. 2023 Nov;96(1151):20230232. doi: 10.1259/bjr.20230232.
28. Björck M, Koelemay M, Acosta S. European Society for Vascular Surgery (ESVS) clinical practice guidelines. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017; 53: 460-510.
29. Matsumoto S., Sekine K., Funaoka H., Yamazaki M., Shimizu M., Hayashida K., Kitano M. Diagnostic performance of plasma biomarkers in patients with acute intestinal ischemia. *British Journal of Surgery*. 2014; 101 (3): 232-238. doi: 10.1002/bjs.9331.
30. Evennett NJ, Petrov MS, Mittal A, Windsor JA. Systematic review and pooled estimates for the diagnostic accuracy of serological markers for intestinal ischemia. *World J Surg*. 2009; 33: 1374-1383. doi: 10.1007/s00268-009-0074-7.
31. Stoney RJ, Cunningham CG. Acute mesenteric ischemia. Operation. 1993; 114: 489-490.
32. Barmase M, Kang M, Wig J, Kochhar R, Gupta R, Khandelwal N. Role of multidetector CT angiography in the evaluation of suspected mesenteric ischemia. *Eur J Radiol*. 2011; 80: e582-e587. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.09.015.
33. Schieda N, Fasih N, Shabana W. Triphasic CT in the diagnosis of acute mesenteric ischaemia. *Eur Radiol*. 2013 Jul;23(7):1891-900. doi: 10.1007/s00330-013-2797-y. Epub 2013 Mar 8. PMID: 23471431.
34. Chiu YH, Huang MK, How CK, Hsu TF, Chen JD, Chern CH, Yen DH, Huang CI. D-dimer in patients with suspected acute mesenteric ischemia. *Am J Emerg Med*. 2009; 27: 975-979.
35. Björck M, Koelemay M, Acosta S. et al.: Editors' Choice-management of mesenteric artery and disease: European Society for Vascular Surgery (ESVS) clinical practice guidelines. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017; 53 (4): 460-510.
36. Gonenc M, Dural CA, Kocatas A, Buyukasik S, Karabulut M, Alis H. Impact of early diagnostic laparoscopy on the prognosis of patients with suspected acute mesenteric ischemia. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2013; 39: 185-189.
37. Swerdlow NJ, Varkevisser RRB, Soden PA, Zettervall SL, McCallum JC, Li C, Wyers MC, Schermerhorn ML. Thirty-day outcomes after open revascularization for acute mesenteric ischemia from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program. *Ann Vasc Surg*. 2019; 61: 148-155.
38. Gutiérrez-Sánchez G, García-Alonso I, Gutiérrez Sáenz de Santa María J, Alonso-Varona A, Herrero de la Parte B. Antioxidant-Based Therapy Reduces Early-Stage Intestinal Ischemia-Reperfusion Injury in Rats. *Antioxidants (Basel)*. 2021 May 27;10(6):853. doi: 10.3390/antiox10060853.
39. Pollesello P, Ovaska M, Kaivola J, et al. Binding of a novel Ca<sup>2+</sup> sensitizer, levosimendan, to recombinant human cardiac troponin C. A molecular modeling, fluorescence probe, and proton nuclear magnetic resonance study. *J Biol Chem*. 1994; 269: 28584-28590.
40. Haikala H, Kaivola J, Nissinen E, et al. Cardiac troponin C as a target protein for the novel calcium-sensitizing drug, levosimendan. *J Mol Cell Cardiol*. 1995; 27: 1859-1866.
41. Yokoshiki H, Katsube Y, Sunagawa M, et al. Levosimendan, a novel Ca<sup>2+</sup> sensitizer, activates a glibenclamide-sensitive K<sup>+</sup> channel in rat arterial myocytes. *Eur J Pharmacol*. 1997; 333: 249-259.
42. Pagel PS, Hettrick DA, Warltier DC. Influence of levosimendan, pimobendan and milrinone on the regional distribution of cardiac output in anesthetized dogs. *No. J Pharmacol*. 1996; 119: 609-615.
43. Kopustinskiene DM, Pollesello P, Saris NE. Potassium-specific effects of levosimendan on cardiac mitochondria. *Biochem Pharmacol*. 2004; 68: 807-812.

44. Kopustinskiene DM, Pollesello P, Saris NE. Levosimendan is an opener of mitochondrial K(ATP) channels. *Eur J Pharmacol.* 2001; 428: 311-314.
45. Metzsch C, Linner R, Steen S, et al. Levosimendan cardioprotection in acutely blocked beta-1 adrenergic receptor open chest pigs. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010; 54: 103-110.
46. du Toit EF, Genis A, Opie LH, et al. Role of the RISK pathway and K(ATP) channels in levosimendan-induced pre- and post-conditioning in the isolated guinea pig heart. *No. J Pharmacol.* 2008; 154: 41-50.
47. Tsao CM, Li KY, Chen SJ, et al. Levosimendan attenuates multiple organ injury and improves survival in peritonitis-induced septic shock: studies in a rat model. *Crit Care.* 2014; 18: 1683-1712.
48. Erdei N, Papp Z, Pollesello P, et al. The levosimendan metabolite OR-1896 induces vasodilation by activating K(ATP) and BK(Ca) channels in isolated rat arterioles. *No. J Pharmacol.* 2006; 148: 696-702.
49. Pollesello P, Papp Z, Papp JG. Calcium sensitizers: what have we learned in the last 25 years? *Int J Cardiol.* 2016; 203: 543-548.
50. Doorduyn J, Sinderby CA, Beck J, et al. The calcium sensitizer levosimendan improves human diaphragm function. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185: 90-95.

### **Хипотезе:**

1. Левосимендан примењен као претретман акутне исхемије и реперфузије мезентеријума смањује продукцију маркера оксидативног стреса и маркера инфламације.
2. Левосимендан смањује лезију црева делујући антиоксидативно, антиинфламаторно и антиапоптотички.
3. Левосимендан смањује лезије удаљених органа(срце, плућа, бубрези).
4. Левосимендан има протективни ефекат у акутној мезентеријалној исхемији.

### **Циљеви истраживања:**

Циљ ове дисертације је да се испита потенцијално протективно дејство левосимендана у претретману акутне мезентеричне исхемије на параметре оксидативног стреса, инфламације и апоптозе терминалног илеума на моделу И/Р мезентеричне артерије пацова. У реализацији овог циља посебно ће се пратити ефекти левосимендана на следеће параметре:

1. Прооксидативни маркери (Реактивне супстанце тиобарбитурне киселине(*Thiobarbituric Acid Reactive Substances* TBARS), супер оксид анјон радикал, ( $O_2^-$ ), водоник пероксид ( $H_2O_2$ ) и азот диоксид ( $NO_2^-$ )) у лизату еритроцита и хомогенату терминалног илеума.
2. Маркери антиоксидативне активности (супероксид дисмутаза (SOD), Каталаза(CAT), глутатион (GSH) у лизату еритроцита и хомогенату терминалног илеума.
3. Прооксидативни маркери (TBARS и  $NO_2^-$ ) у бронхоалвеоларном лаважу.
4. Маркери антиоксидативне активности(SOD, CAT, GSH) у бронхоалвеоларном лаважу.
5. Патохистолошке промене на терминалном илеуму, Chiу скор и густина гоблет ћелија.
6. Фактори инфламације у цреву током исхемије и реперфузије (CD 68 и интерлеукин 6(IL-6)).
7. Експресија проапоптотичких маркера у терминалном илеуму ( нуклеарни фактор капа-бета (NF-kB) и цепана каспаза 3(CC3),као и мерење TUNEL позитивних ћелија ткива танког црева.

8. Експресија антиапоптоичких маркера у терминалном илеуму( нуклеарни еритроидни фактор 2-повезан фактор 2 (Nrf-2) и хем оксигеназа 1 (HO-1).
9. Патолошко-промене на удаљеним органима (срце, плућа и бубрези).
10. Релативну генску експресију маркера антиоксидативне активности (SOD, CAT).

1. Укратко описати разлоге због којих су истраживања предузета и представити проблем, предмет, циљеве и хипотезе<sup>3</sup>.
2. На основу прегледа литературе, сажето приказати резултате претходних истраживања у вези проблема који је истраживан (водити рачуна о томе да обухвата најновија и најзначајнија сазнања из те области код нас и у свијету).
3. Навести допринос тезе у рјешавању изучаваног предмета истраживања.
4. Навести очекивани научни и практични односно умјетнички допринос дисертације.

## 5. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДОЛОГИЈА РАДА

### Експерименталне животиње

Истраживање је спроведено у центру за Биомедицинска истраживања Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци, током јуна и септембра 2023 године. Пре почетка извођења истраживања добијена је сагласност Етичког одбора за рад са експерименталним животињама и добробити животиња медицинског факултета универзитета у Бањој Луци, који има надлежност за периодичан надзор. Број решења : 18/1. 331-3/23 од 06.06.2023 године. Сав третман животиња је спроведен у складу са законом о заштити и добробити животиња РС( “Службени гласник Републике Српске” 111/08), Директивом Европског парламента(2010/63/EU) за извођење експеримената на животињама и смерницама за ARRIVE (*Animal Research:Reporting of In vivo experiments*). Мушке јединке Вистар албино соја пацова тежине 280-320 грама, старости 8-12 недеља, су одгајане у контролисаним лабораторијским условима на собној температури од  $21 \pm 2^{\circ}\text{C}$ , при влажности ваздуха  $55 \pm 5\%$ , и 12 часовном циклусу светла и таме уз слободан приступ храни и води.

<sup>3</sup> Хипотезе приказати само за научни докторат.

## **Експерименталне групе**

Укупно 24 животиње су равномерно подељене у 4 једнаке групе. Све животиње су подвргнуте медијалној лапаротомији у условима опште анестезије која је постигнута интраперитонеалном апликацијом комбинације кетамина(90 мг/кг)и ксилазина(10 мг/кг). Шем група је коришћена као контролна(Контрола, Н=6). Ишемија/реперфузија група је коришћена као модел болести АМИ са клемовањем горње мезентеричне артерије током 30 минута уз 90 минута реперфузије (И/Р група, Н = 6). ЛС група је примила левосимендан у дози 1мг/кг интраперитонеално, и подргнута је истој шем процедури (ЛС група, Н=6). ЛС+И/Р група је примила левосимендан 30 минута пре изазивања И/Р лезије(ЛС+И/Р група, Н=6). контролна и ЛС група су примиле диметилсулфоксид као растварач за левосимендан. На крају експеримента све животиње су жртвоване искрварењем, а узорци крви, терминалног илеума, срца, плућа и бубрега су сачувани за даље анализе.

## **Узимање узорака крви и њихова анализа**

Узорци крви су узимани из аорте на крају реперфузије, у епрувете за серум и епрувете за плазму са антикоагулансом. Узорци серума су остављани да се направи коагулума потом су центрифугирани 5 минута на 3000 обртаја. Лизат еритроцита је добијен после одвајања плазме.

Маркери оксидативног стреса су мерени у плазми, еритроцитном лизату и у хомогенату терминалног илеума. Прооксидативни маркери у плазми су мерени методом Pick i Keisari, Green metodom i Nitro Blue Tetrazolium (NBT) редукционом методом. Липидна пероксидација је евалуирана коришћењем 1% ТВА i 0.05 М содиум натријум хидроксида (NaOH). Ниво антиоксиданаса у еритроцитном лизату је мерен спектрофотометријски.

## **Узимање узорака бронхоалвеоларног лаважа и анализа**

Након узимања крви, испрепарисана је трахеја у коју је постављена мала канила и бронхоалвеоларни лаваж је сакупљен инстилацијом и аспирацијом 0,7 мл хладног фосфатног пуферисаног раствора три пута. Узорци су центрифугирани на 5000 обртаја, на 4<sup>0</sup>С , током 10 минута. На овај начин је добијен супернатант за анализу маркера оксидативног стреса.

## **Узимање узорака ткива, хистопатолошка испитивања и морфометријска анализа**

Након еутаназије екстраховани су терминални илеум, срце, плућа и бубрези. После 48 сати фиксације у 4% формалдехиду, ткивни узорци су обрађени користећи Leica TP 1020

ткивни процесор и уграђени у парафинске блокове. Узорци су потом анализирани под Leica DM 6000 бинокуларним микроскопом који је био опремљен Leica DFC310FX камером. За морфометријску анализу LAS V4.12 софтвер је коришћен за 10х увећање на десет видних поља за сваки узорак. Скор оштећења ткива је одређиван семиквантитативно према постојећим публикацијама. Нумеричка густина поља одређена је за препарате ткива који су обојени алцијанском плавом бојом. Ова густина одражава број гоблет ћелија у терминалном илеума у односу на целу површину ткива.

### **Имунохистохемијске анализе**

Активација специфичних апоптотичких путева је евалуирана тако што смо користили имунохистохемијска бојења примарним антителима за нуклеарни фактор капа бета(NF-κB), цепану каспазу 3(CC3), нуклеарни еритроидни фактор 2 (Nrf2) и хем оксигеназу 1(HO-1). Инфламаторни маркери су процењени имунохистохемијском анализом користећи примарна антитела на CD68 како би се потврдило присуство инфилтрата имунолошких ћелија и континуирани имунолошки одговор, као и примарна антитела како би се идентификовала инфламација посредована цитокинима.

Апоптоза је анализирана TUNEL методом користећи комерцијални кит за детекцију (*TUNEL In Situ Kit, Elabscience, China; catalogue number: E-CK-A331*) према упутствима произвођача. Апоптотички индекс(АИ) који представља проценат апоптотичких ћелија израчунат је према следећој формули:

$$\text{АИ (\%)} = (\text{Број TUNEL-позитивних ћелија} \times 100) / \text{Укупан број ћелија}.$$

Сви узорци су испитивани помоћу Leica DM2500 оптичког микроскопа и снимљени MC170HD камером при увећању од 400X. Имунолошки одговор је анализиран помоћу Fiji софтвера (*National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA*).

### **Молекуларно-генетичке анализе**

Након жртвовања пацова и узимања дела илеума, те пречишћавања физиолошким раствором са фосфатним пуфером, исечак ткива је стављен у раствор за спречавање деградације РНК молекула у односу 1:5. Потом је рађена изолација укупне геномске РНК помоћу PureLink RNA mini kit, према упутствима произвођача. Следећи кораци у овој анализи су били квантификација изоловане укупне геномске РНК, реверзна транскрипција и ланчана реакција полимеразе у реалном времену/ квантификација релативне генске експресије методом ΔΔCt.

У овом истраживању анализирана је релативна генска експресија *SOD1* rn00566938 и *CAT1* rn00560930. За референтни ген коришћен је *GAPDH*.

### Статистичка обрада података

Статистичка анализа је изведена помоћу IBM-SPSS Statistic верзије 20.0 софтвера (SPSS, Inc., Chicago IL, USA), док је GraphPad Prism 6.0 софтвер коришћен за графичке презентације. ANOVA тест је коришћен за поређења параметријских карактеристика а Kruskal-Vallis тест за поређење непараметријских карактеристика између група. Tukey и Bonferroni тест су послужили за пост-хок анализе. Резултати су приказани као средња вредност и стандардна грешка. Ниво значајности је био  $p < 0.05$ . Добијени резултати су приказани графички.

Примењене методе су адекватне, довољно тачне и савремене имајући у виду достигнућа на том пољу у литератури. Обим истраживања је довољан за доношење поузданих закључака.

Статистичка обрада је адекватна и тачна.

1. Описати и дати основне карактеристике материјала који је обрађиван, критеријуме који су узети у обзир за избор материјала.
2. Дати кратак увид у примијењени метод истраживања, при чему је важно оцијенити сљедеће:
  - 2.1. Да ли су примијењене методе истраживања адекватне, довољно тачне и савремене, имајући у виду достигнућа на том пољу у свјетском оквиру;
  - 2.2. Образложити евентуалне измјене првобитног плана истраживања;
  - 2.3. Да ли је обим истраживања довољан за доношење поузданих закључака или је потребно проширити постојеће или увести нове методе;
  - 2.4. Да ли је статистичка обрада података адекватна, ако је коришћена при обради резултата.

## 6. РЕЗУЛТАТИ И НАУЧНИ/УМЈЕТНИЧКИ ДОПРИНОС ИСТРАЖИВАЊА

**Резултати:** Претретман левосименданом ублажио је ефекте мезентеричне И/Р лезије што је доказано значајним смањењем нивоа маркера липидне пероксидације и прооксидативних ензима у плазми ( $p < 0.05$ ). Поред тога, левосимендан је показао антиоксидативни ефекат повећањем нивоа антиоксидативних ензима у поређењу са И/Р групом.

Доследно са налазима у плазми, ниво TBARS-а је био значајно повишен у хомогенату терминалног илеума у И/Р групи у поређењу са контролном групом. Поред тога CAT, SOD и GSH активност је била значајно смањена у хомогенату терминалног илеума пацова подргнутих И/Р лезији у поређењу са контролном групом ( $p < 0.05$ ). Повишене вредности TBARS-а су нормализоване и антиоксидативне активности CAT и GSH су значајно побољшане у И/Р групи која је претходно третирана левосименданом.

Левосимендан је утицао на маркере оксидативног стреса у испирку бронхоалвеоларне лаваже код пацова. Претретман левосименданом је ублажио пораст TBARS-а и  $\text{NO}_2^-$  и значајно вратио активности антиоксидативних маркера према контролним вредностима

Претретман левосименданом показује значајно смањење дезинтеграције цревних ресица уз смањење запаљенске инфилтрације у поређењу са И/Р групом. Степен лезија терминалног илеума, базиран на Chiu скору је коришћен као семиквантитативна анализа за сагледавање разлика између група обојених хематоксилином и еозином. Хистопатолошка испитивања препарат терминалног илеума пацова обојених алцијанским плавим бојењем показују сличне налазе.

Контролна група показује нормалну хистологију терминалног илеума са типичном дистрибуцијом гоблет ћелија у Либеркиновим криптама и у епителном слоју слезнице танког црева. У И/Р групи се уочава деструкција цревних ресица, запаљенски инфилтрати и одсуство гоблет ћелија у криптама. У групи која је добила левосимендан (ЛС група) виђена је нормална дистрибуција гоблет ћелија, док је претретман левосименданом у И/Р групи (ЛС+И/Р група) изазвао већином нормалну дистрибуцију гоблет ћелија са местимичним одсуством у појединим криптама.

Левосимендан група показује имунореактивност упоредиву са контролном групом, где претретман левосименданом значајно редукује инфилтрацију макрофага и експресију интерлеукина 6 у И/Р ледираном ткиву терминалног илеума пацова. Претретман левосименданом значајно смањује цревну епителијалну ћелијску апоптозу индуковану И/Р лезијом, што је доказано смањењем експресије нуклеарног фактора капа-бета и цепане каспазе 3. Резултати показују да претретман левосименданом може ублажити оштећења настала услед мезентеричне И/Р лезије. Левосимендан је смањио апоптотски индекс што је примећено као значајно смањен број TUNEL позитивних епителијалних ћелија ткива танког црева. Резултати показују да прекомерна експресија нуклеарног еритроидног фактора 2 а

такође и антиоксидативни одговор хем оксигеназе у терминалном илеума пацова смањују интестиналну И/Р лезију. И/Р група показује значајно смањење у имунореактивности за ове антиоксидативне маркере. Левосимендан успешно подиже нивое ових антиоксидативних маркера, што је потврђено значајним разликама између ЛС+И/Р и И/Р групе.

Претретман левосименданом пружа изражену кардиопротекцију што се уочава када се посматра скор оштећења ткива. Уочава се да је интегритет кардиомиоцита очуван, васкуларна дилатација у ендомизијуму се одржава и видљиве су само ретке инфламаторне ћелије. Претретман левосименданом пружа значајну заштиту плућном паренхиму при чему се у базалним деловима плућа задржавају само ретка инфламаторна ћелијска жаришта, док већина паренхима плућа остаје очувана. Иако претретман левосименданом показује заштитни ефекат на бубрежни паренхим, анализа оштећења ткива открива да је његов утицај релативно ограничен на овом ткиву у односу на друге органе. Хистолошки преглед указује на очување гломерула, али перзистирају оштећења у сабирним каналићима унутар медуларног региона, што је праћено ретким жариштима инфламаторних ћелија.

Ради додатног доказивања антиоксидативних својстава левосимендана урађене су и молекуларно- генетичке анализе. Анализа релативне генске експресије каталазе и супероксид дисмутазе у илеуму пацова показала је значајне разлике између третираних група. У групи пацова који повргнути И/Р третману релативна генска експресија ових ензима је била снижена у односу на контролну групу, док је у групи ЛС+И/Р била значајно повишена у односу на контролну групу. Овај резултат показује значајан антиоксидативни ефекат левосимендана кроз повећање генске експресије и активацију антиоксидативних ензима. У узорцима третираним левосименданом релативна генска експресија је била једнака контролној групи.

Резултати ове докторске дисертације су приказани на 11 страница и анализирани су кроз дискусију на 12 страница. Добијени резултати су јасно приказани, логично и јасно тумачени упоређујући их са резултатима других аутора и при томе је испољено довољно критичности.

Тема је прецизно и логички разрађена а резултати су доследно повезани са постављеним хипотезама. Резултати указују да би рана примена левосимендана у акутној исхемији мезентеријума смањењем штете настале услед исхемије и реперфузије могла да побољша исходе ове тешке болести.

1. Укратко навести резултате до којих је студент дошао.
2. Оцијенити да ли су добијени резултати јасно приказани, правилно, логично и јасно тумачени, упоређујући их са резултатима других аутора и да ли је студент при томе испољавао довољно критичности.
3. Посебно је важно истаћи до којих нових сазнања се дошло у истраживању, који је њихов теоријски и практични допринос, те да ли указују на нове правце истраживања.

## 7. ЗАКЉУЧАК И ПРИЈЕДЛОГ

**Закључци:** На основу резултата ове студије могу се извести следећи закључци:

Левосимендан је показао антиоксидативне, антиинфламаторне и антиапоптичке ефекте током АМИ.

1. Антиоксидативни ефекти: левосимендан ординиран као претретман смањio је маркере оксидативног стреса уз повећану активност маркера антиоксидативне заштите у лизату еритроцита и бронхоалвеоларном лаважу, док нема ефекте на повећање активности супероксид дисмутазе у хомогенату терминалног илеума пацова.

2. Протективни ефекти на терминалном илеуму: левосимендан је смањio лезију епитела и побољшао је обнову гоблет ћелија.

3. Антиинфламаторни ефекти: левосимендан је смањio факторе инфламације. Мања је инфилтрација макрофага и интерлеукина 6 у терминалном илеуму пацова.

4. Антиапоптотички ефекти: левосимендан је смањio апоптоски индекс и број TUNEL позитивних ћелија цревног епитела. Левосимендан је утицао на смањену експресију проапоптотичких маркера и на повећање експресије антиапоптотичких маркера- сигналних путева.

5. Протективни ефекти на удаљеним органима: левосимендан је смањio скор оштећења паренхима срца, плућа и бубрега.

6. Левосимендан је побољшао релативну генску експресију антиоксидативних супероксид дисмутазе и каталазе.

Ефекти левосимендана на смањење оксидативног стреса, на контролу инфламације и инхибицију апоптозе као и заштитни ефекти на црево и удаљене органе су убедљиво доказани. Комбинација ових ефеката пружа свеобухватну заштиту цревне слузокоже током акутне исхемије мезентеријума пацова. Резултати сугеришу да левосимендан може да буде терапијска опција за превенцију интестиналне И/Р лезије код пацијената са ризиком развоја АМИ као и у раној фази АМИ. Потребна су даља истраживања како би се потврдила оптимална доза за ову индикацију, временски оквир примене и евентуални допунски системски ефекти левосимендана.

На основу укупне оцјене дисертације комисија за оцјену урађене докторске дисертације предлаже да се дисертација прихвати а кандидату одобри јавна одбрана.

1. Навести најзначајније чињенице које указују на научни/уметнички допринос дисертације.
2. На основу укупне оцјене дисертације, комисија предлаже:
  - да се дисертација / умјетнички рад прихвати, а студенту одобри одбрана,
  - да се дисертација / умјетнички рад враћа студенту на дораду (да се допуни или измијени) или
  - да се дисертација / умјетнички рад одбија.

Мјесто и датум: Бањалука, јануар 2026.

---

Проф.др Милан Симатовић, с.р.  
редовни професор  
Предсједник комисије

---

Проф.др Никица Грубор, с.р.  
ванредни професор  
Члан

---

Доц.др Огњан Скробић, с.р.  
доцент  
Члан

---

Проф.др Владимир Јаковљевић, с.р.  
*редовни професор*  
Члан

---

Проф.др. Ранко Шкрбић, с.р.  
редовни професор  
Члан

ИЗДВОЈЕНО МИШЉЕЊЕ: Члан комисије који не жели да потпише извјештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије дужан је да у извјештај унесе образложење, то јест разлоге због којих не жели да потпише извјештај.

У прилогу извјештаја доставити:

1. Одлуку Умјетничко-научно-наставног / научно-наставног вијећа чланице Универзитета о именовању комисије за оцјену урађене докторске дисертације / докторског умјетничког рада и јавну одбрану;
2. Одлуку Умјетничко-научно-наставног / научно-наставног вијећа чланице Универзитета о прихватању извјештаја комисије за оцјену урађене докторске дисертације / докторског умјетничког рада и јавну одбрану;
3. Извјештај комисије за оцјену урађене докторске дисертације / докторског умјетничког рада и јавну одбрану – Образац 3;
4. Докторска дисертација у ПДФ формату;

5. Увјерење продекана за научноистраживачки рад и развој о провјери оригиналности докторске дисертације путем званичног софтвера за откривање плагијаризма;
6. Изјава о ауторству;
7. Изјава којом се овлашћује Универзитет у Бањој Луци да докторску дисертацију / докторски умјетнички рад учини јавно доступним;
8. Изјава о идентичности штампане и електронске верзије докторске дисертације / докторског умјетничког рада.